
□ 症 例 報 告

摘脾後に IgG 2 が異常高値を呈した脾機能亢進症の 1 例

古 賀 広 幸・久 野 建 夫・宮 崎 澄 雄

Jpn. J. Clin. Immun., 16 (1) : 75~80, 1993.

Increased serum level of IgG2 following splenectomy : case report

Hiroyuki Koga, Tateo Kuno and Sumio Miyazaki

Department of Pediatrics, Saga Medical School

【Summary】

Splenectomy is indicated for patients with hypersplenism, and it is well known that various kinds of immunological problems may develop following this procedure. An IgG subclass abnormality, however, has not been described before. We present a 15-year-old Japanese boy whose serum level of IgG 2 was higher than that of IgG 1 one month after splenectomy, and both of them returned to the normal range in six months.

This patient had an autotransplantation of bone for his multiple osteocystoma at the age of 10. He never experienced a severe form of infection. His platelet count started to decrease around the age of 10. From twelve to fifteen years of age, when the platelet level fell to 60,000/ μ l, a bleeding tendency such as nasal bleeding and purpura became obvious. At 15, this boy was admitted to our hospital for splenectomy because his spleen was getting significantly larger, and the platelet count was further decreasing. The serum IgG concentration was low, 559 mg/dl, with subclasses IgG 1 350 mg/dl and IgG 2 181 mg/dl before the splenectomy. The serum level of IgG 1 and IgG 2 elevated to 637 mg/dl and 895 mg/dl, respectively one month following the splenectomy. It required six months that these IgG subclasses returned to the normal level. This may be due to the different distribution of B cells and plasma cells producing IgG subclasses in various organs.

Key words : hypersplenism,
IgG subclass,
hypogammaglobulinemia

【概 要】

摘脾術は脾機能亢進症などの疾患で行われ、摘脾後の免疫異常は種々報告されているが、IgG subclassの異常の報告はない。症例は15歳男子。摘脾後1ヵ月のIgG subclassではIgG 2がIgG 1よりも増加し、6ヵ月後に正常なIgG subclassとなった症例を経験したので報告する。

10歳のときに多発性骨嚢腫のために骨移植を受ける。その頃より血小板が徐々に減少しだし12歳頃より鼻出血、紫斑が多くなり、血小板数は $6 \times 10^4/\mu l$ であった。入院後、脾腫が急速に増大し、血小板が減少したため脾機能亢進症と診断し摘脾術を施行した。摘脾前のIgGは559 mg/dl、IgGのsubclassはIgG 1 350 mg/dl、IgG 2 181 mg/dlであったが、摘脾1ヵ月後にはIgG 1 637 mg/dl IgG 2 895 mg/dlとIgG 2がIgG 1より増加していた。摘脾3ヵ月後でもIgG 2がIgG 1より増加していたが、摘脾6ヵ月後にはIgG subclassは正常になった。この原因としてIgG subclass産生細胞、形質細胞の分布が臓器により一様でないためと考えられた。

I. 緒 言

脾機能亢進症は脾腫と種々の血球減少症を合併した症候群でさまざまな疾患の際に認められる。摘脾術は慢性型の特発性血小板減少性紫斑病、脾機能亢進症などの疾患で行われ、摘脾後の免疫異常は種々報告されているが、IgG subclassの異常の報告はない。今回、われわれは摘脾後にIgG subclassでIgG 2がIgG 1よりも高値になる異常をきたした脾機能亢進症の症例を経験したので報告する。

II. 症 例

症 例：15歳男児。

主 訴：肝脾腫、血小板減少。

家族歴：特記すべきことなし。血族結婚なし。

既往歴：11歳時に多発性骨嚢腫の診断で骨移植を受ける。

現病歴：1987年(12歳)頃より、鼻出血が多くなり、下腿に紫斑が出現することに気づいていた。同年の血小板数は $6 \sim 10 \times 10^4/\mu l$ であった。1989年上腹部痛にて当院外来を受診した際、超音波検査にて肝脾腫を指摘された。その頃の血清IgGは400~600 mg/dlと低値が持続し、1990年7月精査目的で当科入院した。

入院時現症：身長154.8 cm、体重37 kg、血圧110/60 mmHg、脈拍86/min・整、体温36.2°C。結膜

表 1 検査所見 1

検尿	異常なし	凝固検査		T-Cho	103 mg/dl
赤沈	1mm/h	PT	16.6 sec	T-G	107 mg/dl
血液一般		(control	15.1 sec)	ALP	227 I.U./l
WBC	$7,200/\mu l$	APTT	63.4 sec	Na	141 mEq/l
St	1%	(control	44.9 sec)	K	3.9 mEq/l
Seg	37%	Fib	77 mg/dl	Cl	102 mEq/l
Ly	33%	血液生化学		Ca	4.7 mEq/l
Mono	7%	TP	5.8 g/dl	P	5.0 mg/dl
Eosi	20%	ALB	4.1 g/dl	グアナーゼ	0.4 U/l
Baso	1%	BUN	13.8 mg/dl	Fe	60 μ g/dl
Atyp. ly	1%	Cr.	0.52 mg/dl	TIBC	361 μ g/dl
RBC	$407 \times 10^4/\mu l$	U-A	5.4 mg/dl	フェリチン	52.5 ng/ml
Hb	11.3 g/dl	T-Bil	1.0 mg/dl	HDL-Cho	33 μ g/dl
Ht	30.9%	D-Bil	0.3 mg/dl	APO-A 1	99 mg/dl
Plt	$4 \times 10^4/\mu l$	GOT	16 I.U./l	APO-A 2	21 mg/dl
reticulo	4.5%	GPT	7 I.U./l	APO-B	54 mg/dl
		LDH	345 I.U./l	APO-C 2	0.1 mg/dl ↓
		Cho. E	949 I.U./l	APO-C 3	2.3 mg/dl
				APO-E	2.3 mg/dl

表 2 検査所見 2

免疫血清		ハプトグロビン	42.0 mg/dl	B 細胞表面免疫グロブリン	
IgG	559 mg/dl	抗血小板抗体	陰性	IgG	1.0%
IgA	86 mg/dl	PAIgG	42.3 ng/10 ⁷ cells	IgA	1.0%
IgM	73 mg/dl	細胞性免疫		IgM	12.0%
IgD	8.0 mg/dl	T-cell	75.5%	IgD	11.0%
IgE	882 mg/dl	B-cell	6.8%	K	8.0%
C 3	75.0 mg/dl	CD 3	68.1%	L	4.0%
C 4	29.0 mg/dl	CD 4	35.3%	骨髓検査	
CH 50	34.0 CH 50/ml	CD 8	33.5%	N.C.C.	34×10 ⁴ /μl
RA テスト	(1+)	CD 4/CD 8	1.05	巨核球	(+)
RAHA	40 倍	CD 57	5.8%	malignant cell	(-)
ANA	10 倍 speckled	NK 活性	49.0%	赤芽球系過形成	
抗 DNA 抗体	2.5 IU/ml ↓	リンパ球幼若化反応			
抗 ENA 抗体	40 倍以下	PHA	2.72 S.I		
マイクロゾームテスト	100 倍以下	Con-A	3.08 S.I		
		PWM	1.35 S.I		

に貧血および黄疸は認めなかった。咽頭発赤なし。胸部では心肺に異常なし。腹部では肝臓と脾臓をともに 3 cm 触知した。表在リンパ節は触知せず、神経学的にも異常を認めなかった。

検査所見(表 1, 2): 検尿異常なし。血液一般では白血球数 7,200/μl (St 1%, Seg 37%, Eo 20%) で好中球減少は認めなかったが、好酸球増多を認めた。ヘモグロ빈は 11.3 g/dl, 血小板は 4×10⁴/μl, 網赤血球は 4.5% であった。凝固検査では PT 正常, APTT が 63.4 sec (control 44.9 sec) と延長し, フィブリノーゲンが 77 mg/dl と低下していた。血液生化学では総蛋白 5.8 g/dl, アルブミン 4.1 g/dl, 総ビリルビン・トランスアミナーゼ異常なく, T-Cho が 103 mg/dl と軽度低下し, トリグリセライドは正常であった。血清鉄は 60 μg/dl と低下していた。アポリポ蛋白質 (以下 APO と略す) C-2 が 0.1 mg/dl 以下で, 他の APO は正常であった。

免疫血清では IgG が 559 mg/dl, IgA 86 mg/dl と低下していた。補体は正常であったが, RA テスト (1+), RAHA 40 倍, 抗核抗体 10 倍でパターンは speckled だった。その他の自己抗体は陰性で, パパトグロビン は正常だった。抗血小板抗体は陰性, PAIgG は 42.3 ng/10⁷ cells と軽度増加していた。

細胞性免疫検査では T-cell, B-cell, CD3, 4, 8 は異常なく, NK 活性は 49.0% と増加していた。リンパ球幼若化反応, B 細胞表面免疫グロブリンは正常だった。骨髓検査では有核細胞数 34×10⁴/μl, 巨核球は正常に存在し, 異常細胞は認めなかったが, 赤芽

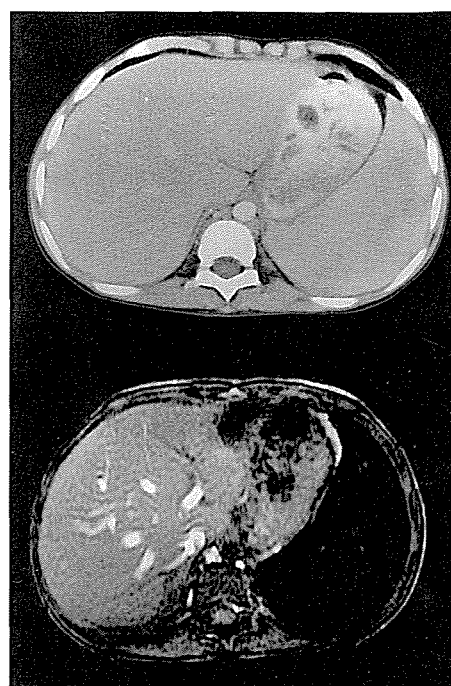


図 1 上: 腹部 CT, 下: 腹部 MRI (GRASS 法)

球系は過形成であった。

腹部 CT (図 1 上) では脾臓が著明に腫大し, 内部の density が不均一になっていた。MRI 検査では脾臓は T1, T2 強調画像で全体的に正常よりも低信号域となり, 高信号域が不均一に混在していた。GRASS 法による MRI 検査 (図 1 下) では, 脾臓全体が著明な low intensity を呈しており, 鉄の過剰沈

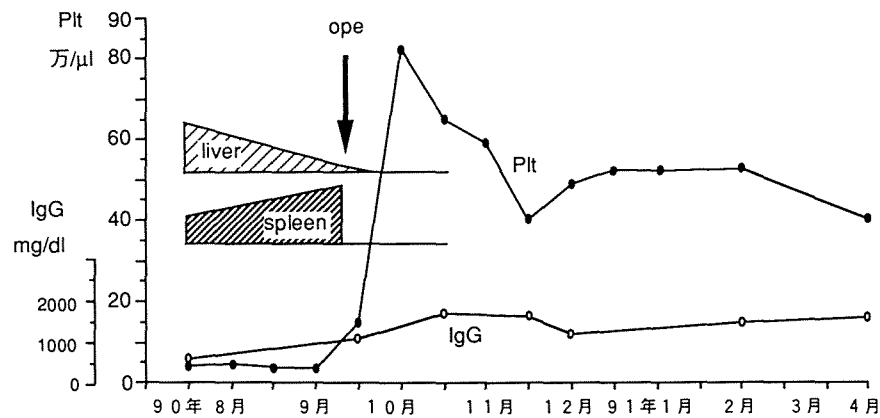


図 2 臨床経過

表 3 摘脾前後での免疫検査

	摘脾前	1 ヶ月後	3 ヶ月後	6 ヶ月後
IgG (mg/dl)	559	1,721	1,635	1,488
IgG 1 (mg/dl)	350.4	637.2	693.6	703.2
IgG 2 (mg/dl)	181.3	895.4	724.5	488.2
IgG 3 (mg/dl)	37.9	58.8	74.8	66.3
IgG 4 (mg/dl)	6.0	14.6	14.8	11.9
IgA (mg/dl)	86	187	175	173
IgM (mg/dl)	73	239	222	186
C 3 (mg/dl)	75.0		101.0	85.0
C 4 (mg/dl)	29.0		46.0	34.0
CH 50 (CH 50/ml)	34.0		67.0	40.0
RA テスト	1+		2+	2+
RAHA (倍)	40		40	40
LE テスト	(-)		(-)	(-)
抗核抗体 (倍)	10			20

着が考えられた。肝シンチでは著明な脾腫が認められた。上部消化管透視では食道静脈瘤は認められなかった。

臨床経過 (図 2) : 入院後肝臓は縮小したが、脾臓は急速に増大し、それにつれて血小板数は $2 \sim 3 \times 10^4/\mu\text{l}$ に低下したので摘脾術を施行した。肝臓は肉眼的に異常がなかったため生検は行わなかった。門脈圧の測定は行っていない。摘脾術施行後には血小板数、IgG、APO C-2 は正常化した。

摘出した脾臓は重量 870 g であった。赤脾髄では静脈洞が拡大し、赤血球がうっ血していた。またマクロファージが増殖し、赤血球やヘモジデリンを貪食し鉄染色は陽性であった。白脾髄ではろ胞が減少し、脾材では膠原線維が増生していた。

摘脾前後での免疫検査の動き (表 3) : IgG subclass の定量は ELISA 法で測定した。IgG は摘脾前 559 mg/dl より摘脾 1 ヶ月後には 1,721 mg/dl と正常になった。しかし摘脾 1 ヶ月後の IgG subclass では IgG 1 637.2 mg/dl、IgG 2 895.4 mg/dl と IgG 2 が IgG 1 より増加していた。摘脾 3 ヶ月後でも IgG 2 が増加していたが、摘脾 6 ヶ月後には IgG subclass は正常になった。摘脾後には IgA、IgM も増加した。補体は摘脾前後で正常範囲内だったが、RA テストは 1+ より摘脾後には 2+ に上昇した。RAHA は変化なかった。抗核抗体も 10 倍より摘脾後に 20 倍に上昇していた。

リンパ球表面マーカーの動き (図 3) は CD2、CD3、CD4 は摘脾後に低下し、CD8 は正常範囲内で CD

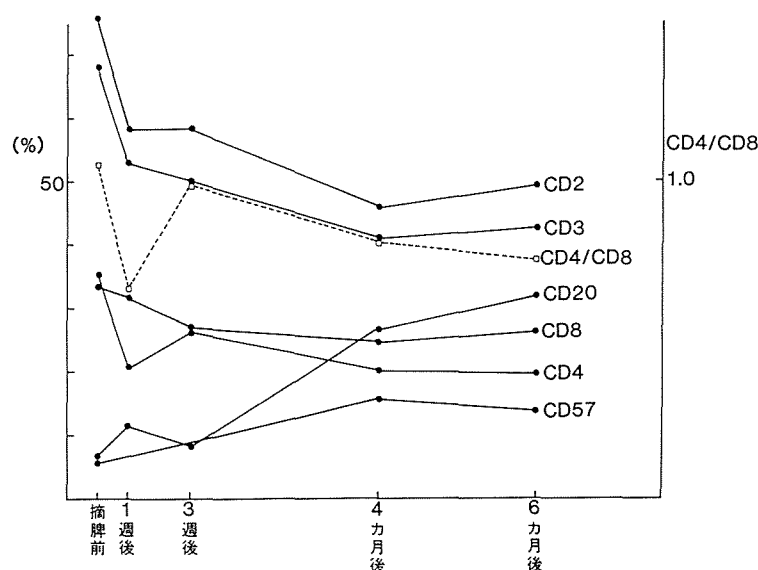


図 3 リンパ球表面マーカーの動き

4/CD8 比は低下した。CD20 は摘脾後に徐々に増加した。

III. 考 案

脾機能亢進症は脾腫と種々の血球減少症を合併した症候群でさまざまな疾患の際に認められる。本症例の脾腫は組織学的に静脈洞の拡大と赤血球のうっ血を認めており、うっ血性脾腫による脾機能亢進症と考えられた。

摘脾後の免疫グロブリンの報告¹⁻⁶⁾としては年齢、基礎疾患により一定していないが、IgG は増加、IgM は低下することが多いとされている。

本症例では摘脾により IgG, A, M すべてが増加し正常になったが、IgG subclass の検討では IgG 2 が IgG 1 よりも一過性に多くなるというアンバランスが生じた。

IgG 2 抗体は多糖体抗原に対する抗体が主体をなし、肺炎球菌、インフルエンザ菌などの莢膜を有する細菌の感染防御に有効である。IgG 2 が増加する可能性としては肺炎球菌などの感染が考えられるが、本症例には摘脾後の発熱はなく、CRP も陽性になったことはなく感染は考えにくい。Mayumi ら⁷⁾は IgG subclass 産生 B 細胞、形質細胞の分布は組織、臓器により一様ではないと報告している。この報告では末梢血 B 細胞では IgG 2 (48%), IgG 1 (40%), IgG 3 (8%), IgG 4 (1%)、脾臓の形質細胞では IgG 1

(67%), IgG 2 (25%), IgG 3 (8%), IgG 4 (1%) の割合で IgG subclass 産生細胞を認めている。本症例について検討すると摘脾前には IgG subclass 産生のバランスは保たれていたが、摘脾により循環 B 細胞の調節が失われ、末梢の B 細胞よりの IgG 2 産生が増加したため IgG 2 が IgG 1 よりも高値になったものと考えられた。

摘脾後の IgG subclass の報告は調べ得た範囲内ではなかった。

清水ら⁸⁾は無脾症候群長期生存 13 例で IgG subclass の検討を行い IgG 1 は 4 例で高値、IgG 2 の増加、減少がそれぞれ 1 例、IgG 3 は 3 例で低値、IgG 4 は 7 例で低値を示し、IgG subclass のアンバランスが存在することを報告している。しかし IgG subclass の異常はあるが、IgG 2 が IgG 1 より高値になっている症例はなかった。

リンパ球表面マーカーについては門脈圧亢進症での摘脾後には CD3, 4 が低下 CD8 は変化しないという報告⁹⁾があり、本症例でも CD2, CD3, CD4 は摘脾後に低下し、CD8 は正常範囲内で CD4/CD8 比は低下した。CD20 は摘脾後に徐々に増加した。本症例では摘脾前後で RA テストが 1+ より 2+ に抗核抗体が 10 倍より 20 倍に増加しており、免疫異常の存在が考えられた。

RA テスト陽性、脾腫をきたす疾患としては Felty 症候群があるが、本症例には関節症状、好中球減少が

なく現時点では Felty 症候群とは考えられず、今後の経過観察が必要と思われる。

APO C-2 は肝臓で産生され、流血中に存在し、リポ蛋白リパーゼを活性化し、トリグリセライドを脂肪酸とグリセロールに分解する。APO C-2 の低下では I 型または V 型の高脂血症が起こり、トリグリセライドの著増が起こる。本症例では摘脾前には APO C-2 は測定感度以下であったが、トリグリセライドは正常であった。摘脾後には APO C-2 は正常になっており、摘脾前は APO C-2 は血小板と同じように脾臓内にトラッピングされたが、活性は存在したものと考えられた。

IV. ま と め

摘脾により血小板減少、低ガンマグロブリン血症は正常化した。IgG 2 が IgG 1 より一過性に高値になり、RA テストと抗核抗体が上昇した脾機能亢進症の症例を報告した。本論文の要旨は第 19 回日本臨床免疫学会総会で報告した。

摘脾術を施行していただいた佐賀医科大学消化器外科、樋高克彦先生、湯ノ谷誠二先生、竹田虎彦先生に深謝致します。

文 献

- 1) Claret, I., Morales, L., Montaner, A.: Immunological studies in the postsplenectomy syndrome. *J. Pediatr. Surg.*, 10: 59~64, 1975.
- 2) Schucher, M.J.: Serum immunoglobulin and transferrin levels after childhood splenectomy. *Arch. Dis. Childh.*, 45: 114~117, 1970.
- 3) Constastoulakis, M., Trichopoulos, D., Avgoustaki, O. et al.: Serum immunoglobulin concentrations before and after splenectomy in patients with homozygous β -thalassemia. *J. Clin. Pathol.*, 31: 546~550, 1978.
- 4) 宮崎澄雄・柴田瑠美子・薙野久法・他 4 名: 小児期における摘脾と免疫機能. *日臨免誌*, 5: 131~136, 1982.
- 5) 山崎洋次・水野良児・桜井健司: 遺伝性球状赤血球症と脾摘. *小児外科*, 21: 136~140, 1989.
- 6) Koren, A., Haasz, R., Tiatler, A. et al.: Serum immunoglobulin levels in children after splenectomy. *Am. J. Dis. Child.*, 138: 53~55, 1984.
- 7) Mayumi, M., Kuritani, T., Kubagawa, H. et al.: IgG subclass expression by human B lymphocytes and plasma cells: B lymphocytes precommitted to IgG subclass can be preferentially induced by polyclonal mitogens with T cell help. *J. Immunol.*, 130: 671~677, 1983.
- 8) 清水 隆・石坂明人・小西貴幸・他 3 名: 無脾症候群長期生存例の循環器病学および免疫学的検討. *日児誌*, 93: 864~869, 1989.
- 9) 岩中 督・中條俊夫・橋都浩平・他 3 名: 脾摘後感染症. *小児外科*, 21: 156~160, 1989.